

## 日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

18.08.00

SP00/5561 #2

4  
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

2000年 2月 8日

REC'D 05 OCT 2000

出 願 番 号  
Application Number:

特願2000-030826

WIPO

PCT

出 願 人  
Applicant(s):

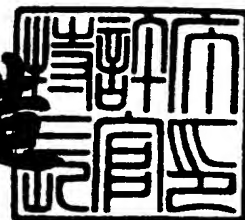
旭化成工業株式会社

PRIORITY  
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 9月22日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2000-3076035

【書類名】 特許願

【整理番号】 X12-00144

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C 45/63

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県富士市鮫島 2 番地の 1 旭化成工業株式会社内

【氏名】 小川 雅巳

【特許出願人】

【識別番号】 000000033

【氏名又は名称】 旭化成工業株式会社

【代表者】 山本 一元

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011187

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

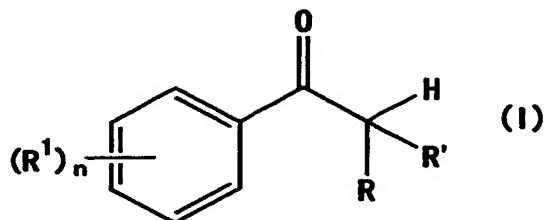
【書類名】 明細書

【発明の名称】  $\alpha$ -クロロアセトフェノン誘導体の製造法

【特許請求の範囲】

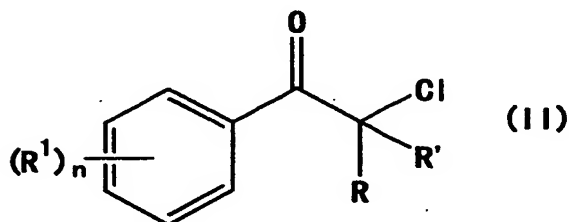
【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



【式中、 $n$ は1～5を示す。 $R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、アシロキシ、アシルアミノ、 $NR^2SO_2R^3$ 、シアノ、トリフルオロメチルまたはニトロを示し、 $n$ が2以上の場合に、 $R^1$ はそれぞれ前記の置換基において同一または異なる置換基を示す。 $R$ 、 $R'$ は、それぞれ同一か互いに異なってもよい水素原子、低級アルキルまたはアリールを示す。 $R^2$ は水素原子またはアミノ基の保護基を示し、 $R^3$ は低級アルキルまたはベンジルを示す。】で表される化合物をエーテル系溶媒中塩化スルフリルで塩素化することを特徴とする、一般式 (II)

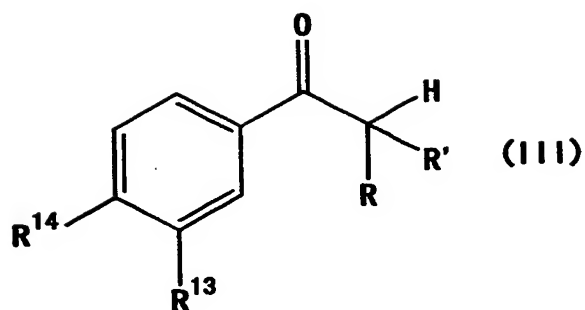
【化 2】



【式中、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R$ および $R'$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。】で表される  $\alpha$ -クロロアセトフェノン誘導体の製造法。

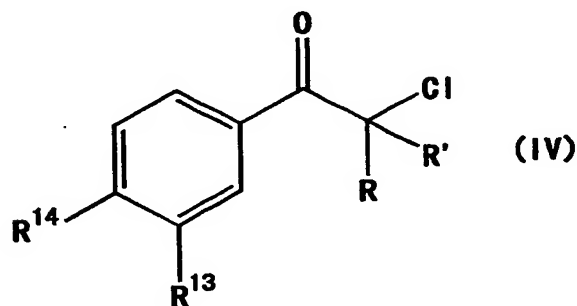
【請求項 2】 一般式 (III)

## 【化 3】



[式中、 $R^{13}$ および $R^{14}$ はそれぞれ、水素原子、ハロゲン原子、アシロキシ、アシルアミノ、 $NR^2SO_2R^3$ 、シアノ、トリフルオロメチルまたはニトロを示し、 $R$ 、 $R'$ は、それぞれ同一か互いに異なってもよい水素原子、低級アルキルまたはアリールを示す。 $R^2$ は水素原子またはアミノ基の保護基を示し、 $R^3$ は低級アルキルまたはベンジルを示す。]で表される化合物をエーテル系溶媒中塩化スルフリルで塩素化することを特徴とする、一般式 (IV)

## 【化 4】



[式中、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R$ および $R'$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表される $\alpha$ -クロロアセトフェノン誘導体の製造法。

【請求項 3】 使用するエーテル系溶媒が、ジイソプロピルエーテルまたはメチル tert-ブチルエーテルを使用する請求項 1 または請求項 2 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は $\alpha$ -クロロアセトフェノン誘導体の製法に関する。

【0002】

【従来の技術】

従来、アセトフェノン誘導体の $\alpha$ -クロル化には、文献（パウロ（Paulo）ら、マグネチック レゾナンス イン ケミストリー（Magnetic Reson. Chem.），25，179頁，1987年、またはハーチ（Hach）ら、コレクション クゼチヨスロブ ケミカル コミュニケーション（Collect. Czech. Chem. Commun.），28巻，266頁，1963年）に記載の方法、すなわちクロロホルム中塩化スルフリルで行うことが記載されている。また、公報特開平8-277240号および文献（アルツロ（Arturo）ら、シンセティック コミュニケーションズ（Synth. Commun.），26巻，1253頁，1996年）には、塩化メチレンとメタノール中にて塩化スルフリルで行うことが示されている。すなわち、アセトフェノン誘導体の塩化スルフリルによる $\alpha$ -クロル化はハロゲン系溶媒下で行われていた。

【0003】

得られる $\alpha$ -クロロアセトフェノン誘導体は上記文献により公知であり、市販されている物もある。これら $\alpha$ -クロロアセトフェノン誘導体は有機合成化学上重要な合成中間体であり、農業の中間体原料となる他、文献（ジョナタン（Jonathan）ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー（J. Med. Chem.），35巻，3081頁，1992年またはホール（Hall）ら、ヨーロッパアン ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー（Eur. J. Med. Chem.），31巻，281頁，1996年）に記載されているように、各種医薬品合成のための重要な中間体であり、その利用価値は大きい。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、昨今の環境問題が重要視されている中では、ハロゲン系溶媒による大気汚染、排水汚染など規制が厳しくなっている。工業生産レベルでの

ハロゲン系溶媒を用いるクロル化には限界がある。そこで、ハロゲン系以外の溶媒の必要性が生じてきた。

【0005】

【課題を解決するための手段】

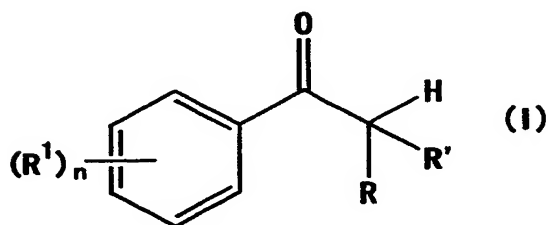
これらの問題点を解決するために、本発明者はハロゲン系溶媒を用いない種々の溶媒による反応を検討したところ、トルエンやメタノールではハロゲン系溶媒とは同程度であるものの、反応性が低く反応時間も長くせざるを得ず、必ずしも好ましい方法ではないことが確認された。ところが本発明者が更に鋭意検討した結果、エーテル系溶媒を用いた所、収率が高く精製操作も容易となることを確認し本発明を完成させるに至った。

【0006】

即ち、本発明は、一般式 (I)

【0007】

【化5】

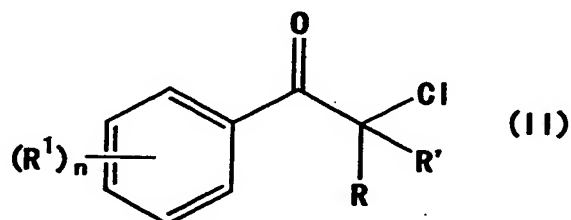


【0008】

[式中、nは1～5を示す。R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、アシロキシ、アシルアミノ、NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、シアノ、トリフルオロメチルまたはニトロを示し、nが2以上の場合に、R<sup>1</sup>はそれぞれ前記の置換基において同一または異なる置換基を示す。R、R'は、それぞれ同一か互いに異なってもよい水素原子、低級アルキルまたはアリールを示す。R<sup>2</sup>は水素原子またはアミノ基の保護基を示し、R<sup>3</sup>は低級アルキルまたはベンジルを示す。]で表される化合物をエーテル系溶媒中塩化スルフリルで塩素化することを特徴とする、一般式 (II)

【0009】

【化6】



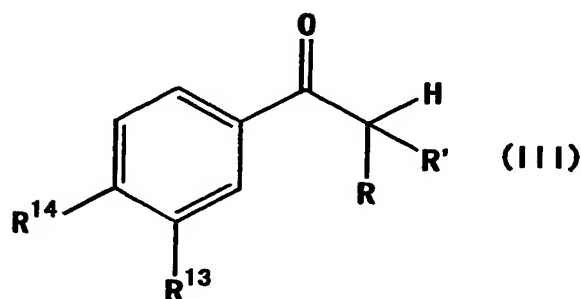
【0010】

[式中、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R$ および $R'$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表される  
 $\alpha$ -クロロアセトフェノン誘導体の製造法である。

また、本発明は一般式 (III)

【0011】

【化7】

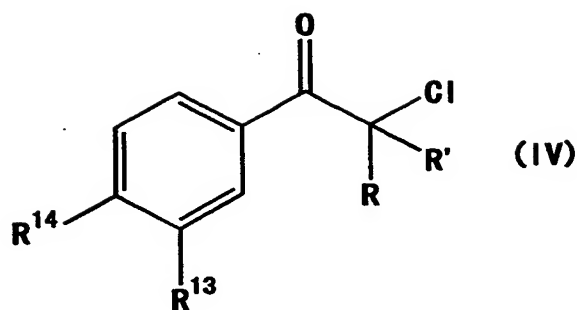


【0012】

[式中、 $R^{13}$ および $R^{14}$ はそれぞれ、水素原子、ハロゲン原子、アシロキシ、アシルアミノ、 $NR^2SO_2R^3$ 、シアノ、トリフルオロメチルまたはニトロを示し、 $R$ 、 $R'$ は、それぞれ同一か互いに異なってもよい水素原子、低級アルキルまたはアリールを示す。 $R^2$ は水素原子またはアミノ基の保護基を示し、 $R^3$ は低級アルキルまたはベンジルを示す。]で表される化合物をエーテル系溶媒中塩化スルフリルで塩素化することを特徴とする、一般式 (IV)

【0013】

【化 8】



【0014】

[式中、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R$ および $R'$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表される $\alpha$ -クロロアセトフェノン誘導体の製造法である。

本発明においてハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。また、低級アルキル基の「低級」とは、炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素を意味し、例えばメチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $i$ -プロピル、 $n$ -ブチル、 $i$ -ブチル、 $s$ -ブチル、 $t$ -ブチルが挙げられ、メチルが好ましい例として挙げられる。

【0015】

また、アシロキシとしては例えば炭素数1～8の脂肪族または芳香族の置換基が挙げられ、通常はアセチルオキシ、プロピオニルオキシ、イソプロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、ベンゾイルオキシなどが挙げられ、アセチルオキシ、ベンゾイルオキシが好ましい。また、アシルアミノとしては、例えば炭素数1～8までの脂肪族または芳香族の置換基が挙げられ、通常はアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、イソプロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、ベンゾイルアミノなどが挙げられ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノが好ましい。

【0016】

また、アリールとしては、例えば炭素数6～16までの置換基が挙げられ、通常はフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが挙げられる。これらのアリールには例えばハロゲン原子、低級アルキルなどの適当な置換基を適当な位置に有



していてもよい。アリールの好ましい例としてはフェニルが挙げられる。

【0017】

R、R'は同一か互いに異なってもよい水素原子、低級アルキルまたはアリールを示すが、R、R'が共に水素原子の場合、または共に低級アルキルの場合が好ましい。また、R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、アシロキシ、アシルアミノ、NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、シアノ、トリフルオロメチルまたはニトロを示すが、このうち水素原子、ハロゲン原子、シアノ、トリフルオロメチルまたはニトロが好ましい。また、R<sup>2</sup>は水素原子またはアミノ基の保護基を示すが、アミノ基の保護基としてアセチル基、ベンジル基、1-ナフチルメチル基などが例示され、R<sup>2</sup>として水素原子またはベンジル基が好ましい。また、R<sup>3</sup>は低級アルキルまたはベンジルを示すが、メチル、ベンジルが好ましい例として挙げられる。また、R<sup>13</sup>とR<sup>14</sup>はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、アシロキシ、アシルアミノ、NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、シアノ、トリフルオロメチルまたはニトロを示すが、その組み合わせにおいてR<sup>13</sup>がハロゲン原子またはニトロで、R<sup>14</sup>が水素原子、ハロゲン原子、アシルの組み合わせが好ましい。

【0018】

本発明で使用されるアセトフェノン誘導体としては、例えば次のものが挙げられる。アセトフェノン、2'-クロロアセトフェノン、3'-クロロアセトフェノン、4'-クロロアセトフェノン、2'-ブromoアセトフェノン、3'-ブromoアセトフェノン、4'-ブromoアセトフェノン、3'，4'-ジフルオロアセトフェノン、3'，4'-ジクロロアセトフェノン、2'，4'-ジクロロ-5'-フルオロアセトフェノン、2'-ニトロアセトフェノン、3'-ニトロアセトフェノン、4'-ニトロアセトフェノン、2'-シアノアセトフェノン、3'-シアノアセトフェノン、4'-シアノアセトフェノン、2'-トリフルオロアセトフェノン、3'-トリフルオロアセトフェノン、4'-トリフルオロアセトフェノン、4'-クロロ-3'-ニトロアセトフェノン、4'-ブromo-3'-ニトロアセトフェノン、4'-アセチルオキシ-3'-ニトロアセトフェノン、N-ベンジル-N-(3-アセチルフェニル)メタンスルホンアミド、N-ベンジル-N-(5-アセチル-2-クロロフェニル)メタンスルホンアミド、

N-ベンジル-N-(5-アセチル-2-ブロモフェニル)メタンスルホンアミド、N-ベンジル-N-(5-アセチル-2-アセチルオキシフェニル)メタンスルホンアミド、N-(3-アセチルフェニル)メタンスルホンアミド、N-(5-アセチル-2-クロロフェニル)メタンスルホンアミド、N-(5-アセチル-2-ブロモフェニル)メタンスルホンアミド、N-(5-アセチル-2-アセチルオキシフェニル)メタンスルホンアミド。好ましいアセトフェノン誘導体として、3'-クロロアセトフェノン、3'-ブロモアセトフェノン、3'-ニトロアセトフェノン、4'-クロロ-3'-ニトロアセトフェノン、4'-ブロモ-3'-ニトロアセトフェノン、4'-アセチルオキシ-3'-ニトロアセトフェノンが挙げられる。

## 【0019】

これらのアセトフェノン誘導体は公知であり、市販品を利用するか、または文献（例えば、ラーセン（Larsen）ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー（J. Med. Chem. ），10巻，462頁，1967年あるいはカイザー（C. Kaiser）ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー（J. Med. Chem.）7巻，49頁，1974年）に記載の方法に従い容易に合成できる。または、それら市販品あるいは合成品を必要に応じて成書（第4版実験化学講座22巻、丸善）に記載の公知のアシル化あるいはアミノ基の保護を行うことにより得られる。

## 【0020】

得られる $\alpha$ -クロロアセトフェノン誘導体も公知であり、市販されている物もある。これら $\alpha$ -クロロアセトフェノン誘導体は有機合成化学上重要な合成中間体であり、農薬の中間体原料となる他、文献（ジョナタン（Jonathan）ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー（J. Med. Chem. ），35巻，3081頁，1992年またはホール（Hall）ら、ヨーロッパジャーナル オブ メディシナル ケミストリー（Eur. J. Med. Chem. ），31巻，281頁，1996年）に記載されているように、各種医薬品合成のための重要な中間体であり、その利用価値は大きい。

## 【0021】

本発明に用いるエーテル系溶媒はエーテル結合を有し、通常の溶媒として使用されるものであれば特に限定されないが、ジエチルエーテル、ジ-n-プロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル-*t*-ブチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、1, 3-ジオキソラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどが例示できる。中でも特に好ましい例としてジイソプロピルエーテルまたはメチル-*t*-ブチルエーテルが例示出来る。また、エーテル系溶媒は単独でも混合物としても用いることができるが、単一溶媒で用いることが好ましい。また、その他の溶媒も都合により添加してかまわないが、通常はエーテル系溶媒のみの使用が好ましい。

#### 【0022】

使用する溶媒量は式1に例示されるアセトフェノン誘導体1g当たり1～50 mL、好ましくは5～20 mLが例示される。使用する塩化スルフィルの量はアセトフェノン誘導体1モル当たり1～5モル、好ましくは1～3モルであるが、必要に応じこれ以外の比率で実施してもよい。

この反応は0℃から例示する溶媒の還流温度の範囲で実施することができるが、好ましくは室温から例示する溶媒の還流温度である。反応時間は0.1～72時間が例示されるが、薄層クロマトグラフィー（TLC）、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、その他の分析手法で容易に追跡できるので、目的とする $\alpha$ -クロロアセトフェノン誘導体の収量が最大となったところで終了すればよい。

#### 【0023】

本発明において目的物である $\alpha$ -クロロアセトフェノン誘導体は一般に出発原料のアセトフェノン誘導体よりも溶解性が低いため、用いるエーテルによっては反応系中で固体として析出する場合がある。この場合、反応後の溶液からろ過・洗浄のみで目的物が得られ、操作の簡便さの観点から好ましい。また、析出しない場合であっても蒸留、再結晶、各種カラムクロマトグラフィー等の化学的に用いられる一般的な精製法により、容易に目的とする $\alpha$ -クロロアセトフェノン誘導体を単離することができる。

#### 【0024】

## 【発明の実施の形態】

以下の実施例により本発明をさらに説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

## 【0025】

## 【実施例1】

3'-ニトロアセトフェノン（東京化成社製；化9の1；2.00g）をメチル-*t*-ブチルエーテル（和光純薬工業社製；12.1mL）に懸濁させ、20℃でこれに塩化スルフリル（和光純薬工業社製；4.90g）を15分かけて滴下した。2時間攪拌後、沈殿してきた固体を濾別し、メチル-*t*-ブチルエーテルで洗浄した。減圧下乾燥することで目的とするクロロ体（1.62g；67.0%）を得た。

## 【0026】

## 【実施例2】

3'-ニトロアセトフェノン（2.00g）をテトラヒドロフラン（和光純薬工業社製；24.2mL）に溶解し、22℃でこれに塩化スルフリル（4.90g）を15分かけて滴下した。2時間攪拌後、反応液に水（150mL）を加え、1時間攪拌した。酢酸エチルを加え、分液後有機層を飽和重曹水／飽和食塩水混合溶媒で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテルを加え攪拌後析出した結晶を濾過し、減圧下乾燥することで目的とするクロロ体（1.41g；58.3%）を得た。

## 【0027】

## 【実施例3】

3'-ニトロアセトフェノン（2.00g）をジイソプロピルエーテル（和光純薬工業社製；12.1mL）に溶解し、22℃でこれに塩化スルフリル（6.70g）を一度に加え、6.5時間還流した。反応液を攪拌しながら室温まで放冷し、沈殿してきた固体を濾過し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。減圧下乾燥することで目的とするクロロ体（2.01g；83.1%）を得た。

## 【0028】

## 【実施例4】

4'-クロロ-3'-ニトロアセトフェノン (Lancaster社製; 化9の2; 2.00 g) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶かし、室温に保ちながら塩化スルフリル (4.04 g) を75分かけて滴下し、滴下後さらに105分攪拌した。反応後、水 (50 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的とするクロロ体 (1.60 g; 68.2%) を得た。

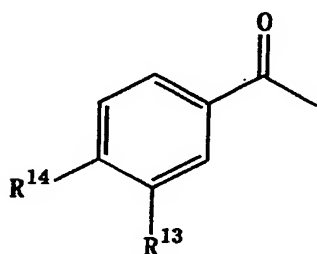
【0029】

【実施例5～10】

化9に記載のアセトフェノン2.00 gを、表1に示す溶媒 (Mはアセトフェノン誘導体に対するモル濃度を示す) に溶解あるいは懸濁させ、攪拌下これに第1表に記載量の塩化スルフリルを一度に加えた。温度、反応時間は第1表に記載の通り行った。

【0030】

【化9】



アセトフェノン 誘導体	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>
1	NO <sub>2</sub>	H
2	NO <sub>2</sub>	Cl
3	H	Br
4	H	H

【0031】

【表 1】

実施例	溶媒(M)	7-tertフェノ 誘導体	SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (当量)	温度	時間(h)	収率(%)
5	MTBE(0.5)	1	3.0	室温	4.5	50.8
6	MTBE(1)	1	1.65	還流	7.0	70.1
7	IPE(1)	1	3.0	室温	3.0	77.8
8	DME(1)	1	1.65	室温	4.0	71.4
9	MTBE(1)	3	3.0	室温	1.0	50.3
10	MTBE(1)	4	1.1	室温	7.0	78.9

MTBE=メチル-tert-ブチルエーテル、IPE=ジイソプロピルエーテル、DME=1,2-ジメトキシエタン

【0032】

【比較例1～3】

表2に他の溶媒を用いて行った場合の比較例を示す。方法は実施例で示した方法に準じた。

【0033】

【表 2】

比較例	溶媒(M)	7-tertフェノ 誘導体	SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (当量)	温度	時間(h)	収率(%)
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1)	1	3.0	室温	7.0	10以下
2	toluene(1)	1	3.3	還流	7.0	10以下
3	CH <sub>3</sub> OH(1)	1	3.0	室温	7.0	10以下

【0034】

表1に示される通り、本発明の実施例では、反応時間等が異なるので一概には言えないが、反応時間が短くとも収率が50%を越え、多くは70～80%である。これに対して塩化メチレン、トルエンまたはメタノールを用いた比較例においては10%以下であった。したがって本発明は、反応収率において大きく優れていることが確認された。また、精製も簡便であるメリットも確認された。

【書類名】 要約書

【要約】

【解決手段】 アセトフェノン誘導体をエーテル系溶媒中塩化スルフリルで塩素化することを特徴とする $\alpha$ -クロロアセトフェノン誘導体の製造法。

【効果】 収率が高く、精製操作も容易な製造法が提供される。

【選択図】 選択図なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2000-030826
受付番号	50000140923
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成12年 2月10日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成12年 2月 8日
-------	-------------



出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

【000000033】

1. 変更年月日

1990年 8月16日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

氏 名

旭化成工業株式会社

